PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 5:

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer:

WO 92/08716

C07D 401/12, C07B 57/00

| A1

(43) Internationales
Veröffentlichungsdatum:

29. Mai 1992 (29.05.92)

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP91/02096

(22) Internationales Anmeldedatum:

6. November 1991 (06.11.91)

(30) Prioritätsdaten:

P 40 35 455.5

8. November 1990 (08.11.90) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH [DE/DE]; Byk-Gulden-Str. 2, Postf. 10 03 10, D-7750 Konstanz (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KOHL, Bernhard [DE/DE]; Heinrich-v.-Tettingenstr. 35a, D-7750 Konstanz 19 (DE).

(72) Erfinder (für alle Bestimmungsstaaten ausser CA US): SENN-BILFINGER, Jörg; Säntisstraße 7, D-7750 Konstanz (DE). (74) Gemeinsamer Vertreter: BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH; Byk-Gulden-Str. 2, Postf. 10 03 10, D-7750 Konstanz (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), AU, BE (europäisches Patent), CA, CH (europäisches Patent), CS, DE, DE (europäisches Patent), DK (europäisches Patent), ES (europäisches Patent), FI, FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), GR (europäisches Patent), HU, IT (europäisches Patent), JP, KR, LU (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), NO, PL, SE (europäisches Patent), SU+,US.

Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.

(54) Title: SEPARATION OF ENANTIOMERS

(54) Bezeichnung: ENANTIOMERENTRENNUNG

(57) Abstract

The invention concerns configurationally homogeneous, enantiomerically pure pyridylmethylsulphinyl-1H-benzimidazoles, a method of preparing them, and new intermediates necessary for the preparation.

(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft konfigurativ einheitliche, enantiomer reine Pyridylmethylsulfinyl-1H-benzimidazole, ein Verfahren zu ihrer Herstellung und neue Zwischenprodukte, die in dem Verfahren benötigt werden.

+ BESTIMMUNGEN DER "SU"

Die Bestimmung der "SU" hat Wirkung in der Russischen Föderation. Es ist noch nicht bekannt, ob solche Bestimmungen in anderen Staaten der ehemaligen Sowjetunion Wirkung haben.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	ES	Spanien	ML	Mali
AU	Australien	Fl	Finnland	MN	Mongolei
BB	Barbados	FR	Frankreich	MR	Mauritanien
BE	Belgien	GA	Gabon	MW	Malawi
BF	Burkina Faso	GB	Vereinigtes Königreich	NL .	Niederlande
BG	Bulgarien	GN	Guinea	NO	Norwegen
BJ	Benin	GR	Griechenland	PL	Polen
BR	Brasilien	HU	Ungarn	RO	Rumänien
CA	Kanada	IT	Italien	SD	Sudan
CF	Zentrale Afrikanische Republik	JР	Japan	SE	Schweden
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SN	Senegal
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	su+	Soviet Union
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein-	TD	Tschad
CM	Kamerun	LK	Sri Lanka	TG	Togo
CS.	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	US	Vereinigte Staaten von Amerik
DE	Deutschland	MC	Monaco		
DK	Dänemark	MG	Madagaskar		•

Enantiomerentrennung

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Auftrennung von chiralen Pyridylmethylsulfinyl-1H-benzimidazolen in ihre Enantiomeren. Die Enantiomeren werden in der pharmazeutischen Industrie zur Herstellung von Medikamenten verwendet.

Stand der Technik

In einer Vielzahl von Patentanmeldungen und Patenten werden Pyridylmethylsulfinyl-1H-benzimidazole beschrieben, die magensäuresekretionshemmende Eigenschaften besitzen. Im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung seien hier beispielsweise die folgenden Patentanmeldungen und Patente erwähnt: EP-B-5 129, EP-A-134 400 (= USP 4,555,518), EP-A-127 763 (= USP 4,560,693), EP-B-166 287 (= USP 4,758,579), EP-A-174 726, EP-A-201 575 (= USP 4,686,230), W089/05299 und W089/11479. - Es ist weiterhin bekannt, daß diese Pyridylmethylsulfinyl-1H-benzimidazole ein Chiralitätszentrum besitzen und daß sie daher in ihre Enantiomeren trennbar sein sollten. Trotz der Vielzahl von Patentanmeldungen auf dem Gebiet der Pyridylmethylsulfinyl-1H-benzimidazole ist bisher jedoch noch kein Verfahren beschrieben worden, mit dessen Hilfe die Pyridylmethylsulfinyl-1H-benzimidazole in die optischen Antipoden getrennt werden könnten. Auch die Enantiomeren der Pyridylmethylsulfinyl-1H-benzimidazole sind bisher (mangels eines geeigneten Trennverfahrens) noch nicht isoliert und charakterisiert worden.

Beschreibung der Erfindung

4

Es wurde nun ein Verfahren gefunden, mit dessen Hilfe die nachstehend näher bezeichneten Pyridylmethylsulfinyl-1H-benzimidazole in ihre optischen Antipoden gespaltet werden können.

Das Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der Formel I,

worin

R1 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy bedeutet,

R2 Wasserstoff, Trifluormethyl, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy, Chlordifluormethoxy, 2-Chlor-1,1,2-trifluorethoxy oder gemeinsam mit R3 gewünschtenfalls ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-2C-Alkylendioxy oder Chlortrifluorethylendioxy bedeutet.

R3 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy, Chlordifluormethoxy, 2-Chlor-1,1,2-trifluor-ethoxy oder gemeinsam mit R2 gewünschtenfalls ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-2C-Alkylendioxy oder Chlortrifluorethylendioxy bedeutet,

R4 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

R5 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy bedeutet und

R6 1-4C-Alkoxy, ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy oder Benzyloxy bedeutet,

oder ihre Salze mit Basen mit konfigurativ einheitlichen chiralen Verbindungen der Formel II.

worin Rchi einen konfigurativ einheitlichen, chiralen Rest und X eine Abgangsgruppe darstellt, umsetzt, das erhaltene Isomeren- bzw. Diastereomerengemisch III,

worin R1, R2, R3, R4, R5 und R6 die oben angegebenen Bedeutungen haben und Rchi einen konfigurativ einheitlichen, chiralen Rest darstellt, trennt und aus den optisch reinen Diastereomeren die konfigurativ einheitlichen, optisch reinen Verbindungen I durch Solvolyse in stark saurem Medium freisetzt.

1-4C-Alkyl steht für geradkettige oder verzweigte Alkylreste; beispielsweise seien der Butyl-, i-Butyl-, sec.-Butyl-, t-Butyl-, Propyl-, Isopropyl-, Ethyl-und insbesondere der Methylrest genannt.

1-4C-Alkoxy steht für geradkettige oder verzweigte Alkoxyreste; beispielsweise seien genannt der Butoxy-, i-Butoxy-, sec.-Butoxy-, t-Butoxy-, Propoxy-, Isopropoxy-, Ethoxy- und insbesondere der Methoxyrest.

Als ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy seien beispielsweise der 1,2,2-Trifluorethoxy-, der 2,2,3,3,3-Pentafluorpropoxy-, der Perfluorethoxy- und insbesondere der 1,1,2,2-Tetrafluorethoxy-, der Trifluormethoxy-, der 2,2,2-Trifluorethoxy- und der Difluormethoxyrest genannt.

Wenn R2 und R3 gemeinsam ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-2C-Alkylendioxy oder Chlortrifluorethylendioxy bedeuten, so sind die Substituenten R2 und R3 in Nachbarpositionen am Benzoteil des Benzimidazolringes gebunden.

Als ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-2C-Alkylendioxy seien beispielsweise der 1,1-Difluorethylendioxy- (-0-CF₂-CH₂-0-), der 1,1,2,2-Tetrafluorethylendioxy- (-0-CF₂-CF₂-0-) und insbesondere der Difluormethylendioxy- (-0-CF₂-CHF-0-) und der 1,1,2-Trifluorethylendioxyrest (-0-CF₂-CHF-0-) genannt.

Als Verbindungen der Formel II kommen prinzipiell alle chiralen, konfigurativ einheitlichen Verbindungen infrage, die mit der Verbindung I oder ihrem Anion unter Abspaltung der Abgangsgruppe X zu reagieren in der Lage sind und deren Rest Rchi nach der Diastereomerentrennung glatt und ohne unerwünschte Nebenreaktionen wieder abgespalten werden kann.

Als Abgangsgruppen X kommen insbesondere alle nucleophil ablösbaren Atome oder Gruppen, wie beispielsweise Halogenatome (J, Br oder insbesondere Cl) oder durch Veresterung (z.B. mit Sulfonsäuren) aktivierte Hydroxylgruppen $(-0-S0_2-CH_3, -0-S0_2-CF_3 \text{ oder } -0-S0_2-C_6H_4-p-CH_3)$ in Frage.

Als Reste Rchi kommen alle konfigurativ einheitlichen Reste infrage, die sich von natürlich vorkommenden oder synthetisch zugänglichen chiralen Verbindungen ableiten lassen und die solvolytisch unter sauren Bedingungen aus den Verbindungen III abgespalten werden können. Als Reste Rchi seien insbesondere genannt

- Glycosylreste, die sich von Glycopyranosen, Glycofuranosen oder Oligosacchariden ableiten und die gewünschtenfalls mit in der Kohlenhydratchemie üblichen Schutzgruppen teilweise oder vollständig geschützt sind, oder
- chirale, über das Sauerstoffatom verknüpfte Terpenalkoholreste, oder
- andere chirale, über das Sauerstoffatom verknüpfte Alkoholreste,

die jeweils an dem als Verknüpfungsglied fungierenden Sauerstoffatom eine Carbonylgruppe oder insbesondere eine Methylengruppe tragen.

Bevorzugte Reste Rchi sind Reste der Formel IV

$$R'-0-CH_2-$$
 (IV)

÷

worin R' gemeinsam mit dem Sauerstoffatom, woran es gebunden ist, einen Glycosylrest, einen chiralen Terpenalkoholrest, oder einen sonstigen chiralen Alkoholrest darstellt.

Als Glycosylreste R'-O- seien beispielsweise die Reste genannt, die sich von natürlich vorkommenden Mono- oder Disacchariden, wie Arabinose, Fructose, Galactose, Glucose, Lactose, Mannose, Ribose, Xylose, Maltose, Sorbose oder N-Acetyl-D-glucosamin herleiten.

1.5

*

Als chirale Terpenalkoholreste R'-O- seien insbesondere solche Reste genannt, die sich von einem natürlich vorkommenden oder synthetisch leicht zugänglichen Terpenalkohol herleiten. Als beispielhafte Terpenalkohole seien hierbei genannt: Isopulegol, Neomenthol, Isomenthol, Menthol, Carveol, Dihydrocarveol, Terpinen-4-ol, Mirtenol, Citronellol, Isoborneol, Borneol, Isopinocampheol und insbesondere Fenchol.

Als sonstige chirale Alkoholreste R'-O- seien beispielsweise die Reste genannt, die sich von folgenden Alkoholen herleiten: Mandelsäureester, Cinchonidin, Cinchonin, Ephedrin, Serinmethylester, Sitosterol, 3-Hydroxy-2-methyl-propionsäuremethylester und Milchsäureethylester.

Ein besonderes bevorzugter Rest Rchi ist der Fenchyloxymethylrest.

Die Umsetzung der Verbindung I mit der Verbindung II erfolgt auf eine dem Fachmann vertraute Weise. Zur Erhöhung der Nucleophilie der Verbindungen I ist es zweckmäßig, diese zu deprotonieren, d.h. von den Salzen der Verbindungen I mit Basen auszugehen. Als Beispiele für basische Salze seien Natrium-, Kalium-, Calcium-, Aluminium-, Magnesium-, Titan-, Ammonium- oder Guanidiniumsalze erwähnt, die beispielsweise durch Umsetzung der Verbindungen I mit den entsprechenden Hydroxiden (z.B. Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid) auf übliche Weise erhalten werden können.

Die Umsetzung der Verbindungen I mit Verbindungen II wird in inerten, protischen oder aprotischen Lösungsmitteln durchgeführt. Als solche eignen sich beispielsweise Methanol, Isopropanol, Dimethylsulfoxid, Aceton, Acetonitril, Dioxan, Dimethylformamid und vorzugsweise N-Methylpyrrolidon.

Die Umsetzung wird – in Abhängigkeit von der Reaktivität der Verbindung II – vorzugsweise bei Temperaturen zwischen -30° C und $+100^{\circ}$ C, insbesondere bei Temperaturen zwischen 0° C und 50° C durchgeführt.

Die Trennung des nach der Umsetzung von I mit II erhaltenen Diastereomerengemisches erfolgt in an sich bekannter Weise, beispielsweise durch Chromatografie an geeigneten Säulen oder vorzugsweise durch fraktionierte Kristallisation.

Aufgrund der Prototropie im Benzimidazolteil der Verbindungen I (die 5- und 6-Positionen einerseits bzw. die 4- und 7-Positionen andererseits sind zueinander identisch) entstehen bei der Umsetzung mit den Verbindungen II bei entsprechendem Substitutionsmuster im Benzimidazol Isomerengemische. Zweckmäßigerweise werden die Isomeren noch vor Trennung der Diastereomeren voneinander getrennt, beispielsweise durch Säulenchromatographie an geeignetem Trägermaterial (z.B. Kieselgel) und mit geeigneten Elutionsmitteln (z.B. Ethylacetat).

Die Freisetzung der konformativ einheitlichen Verbindungen I aus den optisch reinen Diastereomeren III erfolgt durch Solvolyse unter stark sauren Bedingungen. Als für die Solvolyse geeignete Reagenzien seien beispielsweise starke, höherkonzentrierte Säuren (z.B. 60-100 %-ige Schwefelsäure, konzentrierte Salzsäure, wasserfreie oder wasserhaltige Tetrafluorborsäure, Methansulfonsäure, Trifluormethansulfonsäure, Phosphorsäure oder Perchlorsäure), bevorzugt ca. 90 %-ige Schwefelsäure genannt. Die Freisetzung erfolgt vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 40 °C. Bei der auf die Freisetzung folgenden Aufarbeitung wird vorteilhafterweise so verfahren, daß der pH-Wert möglichst rasch erhöht wird, beispielsweise durch Einbringen der stark sauren Lösung in Pufferlösung oder bevorzugt in Lauge.

Die Verbindungen der Formel II sind bekannt bzw. sie sind auf eine für den Fachmann vertraute Weise aus bekannten Verbindungen auf analoge Weise zugänglich. So können beispielsweise die Verbindungen II, in denen Rchi die Bedeutung der Formel IV hat und X ein Chloratom darstellt, durch Chlormethylierung entsprechender Alkohole [z.B. in Analogie zu R.C. Ronald et al., J. Org. Chem. 45 (1980) 2224] hergestellt werden.

Die Verbindungen der Formel III sind neu und ebenfalls Gegenstand der Erfindung.

Die konfigurativ einheitlichen, optisch reinen Verbindungen der Formel I sind ebenfalls neu und daher auch Gegenstand der Erfindung.

Als beispielhafte, durch das erfindungsgemäße Verfahren herstellbare, optisch reine Verbindungen der Formel I und als dazugehörige erfindungsgemäße Zwischen-produkte III seien anhand der Substituentenbedeutungen in den obenstehenden Formeln I bzw. III die folgenden Verbindungen der nachstehenden Tabelle 1 besonders erwähnt:

Tabelle 1

R1	R2, R3		R4	R5	R6
Н	5-CF ₃	Н	Н	Н	4-0CH ₃
н	5-CF ₃	Н	3-CH ₃	Н	4-0CH ₃
н [5-CF ₃	н	3-CH ₃	5-CH₃	4-0CH ₃
н	5-0CH ₃	н	3-CH ₃	5-CH₃	4-0CH ₃
н	5,6-0-CH ₂	-0-	н	н	4-0CH ₃
н	5,6-0-CH₂	-CH ₂ -O-	Н	Н	4-0CH ₃
н	Н	5-0CF ₃	Н	н	4-0CH ₃
н	Н	5-0CF ₃	3-CH ₃	н	4-0CH ₃
н	Н	5-0CF ₃	Н	5-CH ₃	4-0CH ₃
н	Н	5-OCF ₂ CF ₂ H	Н	Н	4-0CH ₃
н	Н	5-OCF ₂ CF ₂ H	3-CH ₃	н	4-0CH ₃
н	Н	5-0CF ₃	3-CH ₃	5-CH₃	4-0CH ₃
н	Н	5-0CH ₂ CF ₃	3-CH ₃	Н	4-0CH ₃
н	Н	5-0CF₂H	3-CH ₃	H	4-0CH ₃
н	5-OCF ₂ H	6-OCF ₂ H	Н	Н	4-0CH ₃
н	5-OCF ₂ H	6-OCF _z H	3-CH ₃	н	4-0CH ₃
н	5-0CH ₃	6-OCF ₂ H	3-CH ₃	н.	4-0CH ₃
н	H	5-OCF _z C1	Н	Н	4-0CH ₃
н	5,6-0-CF _z	-0-	Н	Н	4-0CH ₃
Н	5,6-0-CF ₂	_. -0-	3-CH₃	Н	4-0CH ₃
Н	5,6-0-CF ₂	-CHF-0-	н	Н	4-0CH ₃
Н	5,6-0-CF ₂	-CHF-0-	3-CH₃	Н	4-0CH ₃
Н	5,6-0-CF ₂	-0-	Н	5-CH₃	4-0CH ₃
н	5,6-0-CF ₂	-CHF-0-	3-CH₃	5-CH₃	4-0CH ₃
Н	5,6-0-CF ₂	-CFC1-0-	3-CH ₃	Н	4-0CH ₃
4-CH ₃	6-CH ₃	5-OCF ₂ H	3-CH₃	н	4-0CH ₃
Н	5-0CH ₃	6-OCF ₂ H	Н	Н	4-0CH ₃
H	Н	5-OCF ₂ CF ₂ H	Н	• н	4-0CH ₃
Н	5,6-0-CF ₂	₂ -0-	Н	Н	4-0CH ₃
Н	Н	5-OCF ₂ CC1FH	Н	н	4-0CH ₃
Н	Н	5-OCF _z CC1FH	Н	н	4-0CH ₃
Н	Н	5-OCF ₂ CC1FH	3-CH ₃	н	4-0CH ₃
4-CH ₃	6-CH₃	5-OCF ₂ H	Н	3-0CH ₃	4-0CH ₃

Fortsetzung Tabelle 1

R1	R2, R3		R4	R5	R6
Н	Н .	5-0CF₂H	н	3-0CH ₃	4-0CH ₃
н	Н	5-OCF ₂ H	3-CH ₃	5-0CH ₃	4-0CH ₃
Н	Н	5-OCF ₃	3-CH₃	5-0CH ₃	4-0CH ₃
H	Н	5-OCF2 CF2 H	н	3-0CH ₃	4-0CH ₃
Н	Н	5-OCH ₂ CF ₃	н	3-0CH ₃	4-0CH ₃
Н	5-0CH ₃	6-OCF _z H	Н	3-0CH ₃	4-0CH ₃
Н	5,6-0-CF	⁻ 2 -0-	н	3-0CH ₃	4-0CH ₃
Н	5,6-0-CF	F ₂ -CHF-O-	H	3-0CH ₃	4-0CH ₃
Н	Н	5-0CF ₃	н	5-0CH ₃	4-0CH ₃
Н	н	5-OCF ₂ CF ₂ H	н	5-0CH ₃	4-0CH ₃
Н	5,6-0-0	F ₂ -0-	н	5-0CH ₃	4-0CH ₃
Н	5,6-0-C	F ₂ -0-	н	4-0CH ₃	5-0CH₂ <u>⟨ō</u> ⟩
Н	Н	5-OCF ₂ H	Н	3-0CH ₃	4-0CH₂-⟨ <u>ō</u> ⟩
Н	н	5-OCF ₂ H	Н	4-0CH ₃	3-0CH₂ <u>√0</u>
Н	н	5-OCF ₂ H	3-CH ₃	4-0CH ₃	5-0CH ₂ ≺ <u>o</u> >
Н	Н	5-OCF ₂ H	н	3-0CH ₃	4-0CH ₂ CF ₃
H	н	5-OCF ₂ H	н	3-CH ₃	4-OCH ₂ CF ₃
Н	н	5-OCH ₂ CF ₃	Н	3-CH ₃	4-OCH ₂ CF ₃
Н	5,6-0-0	F, -0-	l H	3-CH ₃	4-0CH ₂ CF ₃

Besonders bevorzugte, durch das erfindungsgemäße Verfahren herstellbare Verbindungen sind die Verbindungen

- (+)-5-Difluormethoxy-2-{[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl}-1H-benz-imidazol,
- (-)-5-Difluormethoxy-2- $\{[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)methyl]$ sulfinyl $\}$ -1H-benz-imidazol,
- (+)-5-Methoxy-2- $\{[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]$ sulfinyl $\}$ -1H-benz-imidazol,
- (-)-5-Methoxy-2-{[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl}-1H-benz-imidazol,
- (+)-2-{[3-Methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-2-pyridinyl]methyl}sulfinyl-1H-benz-imidazol und
- $(-)-2-\{[3-Methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-2-pyridinyl]methyl\}$ sulfinyl-1H-benz-imidazol,

und ihre Salze mit Basen.

Die folgenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung der Erfindung. Die Abkürzung h steht für Stunde(n), Schmp. für Schmelzpunkt.

<u>Beispiele</u>

1. (+)-5-Difluormethoxy-2-{[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl}-1[(+)-fechyloxymethyl]-benzimidazol

Zu einer Lösung von 50 g (0,123 Mol) (±)-5-Difluormethoxy-2-{[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl}-1H-benzimidazol-Na-Salz in 125 ml N-Methyl-pyrrolidon tropft man bei einer Temperatur von 25-35 C innerhalb einer Stunde 27,5 g (0,136 Mol) (+)-Fenchyl-chlormethylether zu. Nach 6 h wird mit 500 ml Wasser verdünnt, der pH-Wert auf 9,0 gestellt und dreimal mit je 100 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum vollständig eingeengt. Der ölige Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Ethylacetat). Man isoliert 25,2 g (74 %) eines Diastereomerengemisches aus (+)- und (-)-5-Difluormethoxy-2-{[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl}-1-[(+)-fenchyloxymethyl]-benzimidazol als blaßgelbes, allmählich kristallisierendes Öl (Rf.-Wert in Ethylacetat ca. 0,85). Viermalige Umkristallisation aus Ethylacetat/Diisopropylether liefert die Titelverbindung (9,0 g, 71,4 %) in Form farbloser Kristalle vom Schmp. 138-139 C $\{[\alpha]_{D}^{22} = +155,2$ (c=1, Chloroform)}.

2. (+)-5-Difluormethoxy-2-{[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl}-1H-benzimidazol

1,0 g (1,8 mMol) (+)-5-Difluormethoxy-2- $\{[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)methyl]-sulfinyl\}-1-[(+)-fenchyloxymethyl]-benzimidazol werden portionsweise bei 5-10 C unter Rühren in 7 ml 90 %-ige Schwefelsäure eingetragen. Nach vollständiger Auflösung wird das Reaktionsgemisch unter Kühlung in 8N Natronlauge eingetropft, der pH auf 7,5 gestellt und mehrmals mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum vollständig eingeengt. Der rote, ölige Rückstand wird über Kieselgel chromatographiert (Dichlormethan/Methanol) und anschließend aus Diisopropylether kristallisiert. Man erhält 0,3 g (44 %) der Titelverbindung als farbloses Kristallisat vom Schmp. 147-148 C (Zers.) <math>\{[\alpha]_{D}^{22} = +146,0\}_{D}^{21}$ (c= 0,5, Acetonitril/Methanol 1:1)}.

3. (-)-5-Difluormethoxy-2-{[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl}-1-[(-)-fenchyloxymethyl]-benzimidazol

Nach der in Beispiel 1 beschriebenen Arbeitsweise erhält man durch Umsetzung von 28 g (0,069 Mol) (\pm)-5-Difluormethoxy-2-{[(3,4-dimethoxy-2-pyridinył)-methyl]sulfinyl}-1H-benzimidazol-Na-Salz mit 16,5 g (0,084 Mol) (-)-Fenchyl-chlormethylether in 75 ml N-Methylpyrrolidon nach Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol) 11,0 g (58 %) eines Diastereomerengemisches aus (+)-und (-)-5-Difluormethoxy-2-{[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl}-1-[(-)-fenchyloxymethyl]-benzimidazol. Mehrmalige Umkristallisation aus Ethylacetat/Diisopropylether liefert die Titelverbindung in Form farbloser Kristalle (4,0 g, 72 %) vom Schmp. 138-139 C {[α] = -152,8 (c=1, Chloroform)}.

4. (-)-5-Difluormethoxy-2-{[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl}-1H-benzimidazol

Nach der in Beispiel 2 beschriebenen Arbeitsweise erhält man aus 1 g (1,8 mMol) (-)-5-Difluormethoxy-2- $\{[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl\}-1-[(-)-fenchyloxymethyl]-benzimidazol in 7 ml 90 %-iger Schwefelsäure 0,25 g (36 %) der Titelverbindung vom Schmp. 144-145 C (Zers.) <math>\{[\alpha]_D^2 = -144,4\}$ (c= 0,5, Acetonitril/Methanol 1:1)}.

5. (+)-5-Methoxy-2-{[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl}-1-[(+)-fenchyloxymethyl]-benzimidazol

Nach der in Beispiel 1 beschriebenen Arbeitsweise erhält man aus (\pm)-5-Methoxy-2-{[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl}-1H-benzimidazol-Na-Salz (60 mMol) in 80 ml N-Methylpyrrolidon nach Chromatographie an Kieselgel (Ethylacetat) nach mehrmaliger Umkristallisation aus Ethylacetat/Diisopropylether 3,1 g (40 %) der Titelverbindung in Form farbloser Kristalle vom Schmp. 161 C (Zers.) {[α] = +103,0 (c=1, Chloroform)}.

6. (+)-5-Methoxy-2-{[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl}-1H-benzimidazol

Nach der in Beispiel 2 beschriebenen Arbeitsweise erhält man aus 0,51 g (1 mMol) (+)-5-Methoxy-2-{[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl}-1H-[(+)-fenchyloxymethyl]-benzimidzol in 4 ml 90 %-iger Schwefelsäure 0,15 g (43 %) der Titelverbindung als amorphen Feststoff {[α] = +165 (c= 0,5, Chloroform)}.

ξ

Gewerbliche Anwendbarkeit

Nach dem erfindungsgemäßen Verfahren können Pyridylmethylsulfinyl-1H-benzimidazole erstmals in ihre optischen Antipoden aufgespalten werden. Als besonders überraschend ist hierbei die Tatsache zu werten, daß die Freisetzung der optisch reinen Verbindungen aus den Diastereomeren mit Hilfe hochkonzentrierter Mineralsäuren vorgenommen wird, obwohl bekannt ist, daß es sich bei den Pyridylmethylsulfinyl-1H-benzimidazolen um sehr säurelabile Verbindungen handelt.

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen werden als Wirkstoffe in Arzneimitteln für die Behandlung von Magen- und Darmerkrankungen eingesetzt. Bezüglich der Anwendungsweise und Dosierung der Wirkstoffe wird z.B. auf das europäische Patent 166 287 verwiesen.

Patentansprüche

1. Konfigurativ einheitliche, optisch reine Verbindungen der Formel I

worin

R1 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy bedeutet,

R2 Wasserstoff, Trifluormethyl, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy, Chlordifluormethoxy, 2-Chlor-1,1,2-trifluorethoxy oder gemeinsam mit R3 gewünschtenfalls ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-2C-Alkylendioxy oder Chlortrifluorethylendioxy bedeutet,

R3 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy, Chlordifluormethoxy, 2-Chlor-1,1,2-trifluor-ethoxy oder gemeinsam mit R2 gewünschtenfalls ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-2C-Alkylendioxy oder Chlortrifluorethylendioxy bedeutet,

R4 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

R5 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy bedeutet und

R6 1-4C-Alkoxy, ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy oder Benzyloxy bedeutet,

und ihre Salze mit Basen.

2. Verbindung nach Anspruch 1, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus

- (+)-5-Difluormethoxy-2- $\{[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)methyl]$ sulfinyl $\}$ -1H-benz-imidazol,
- (-)-5-Difluormethoxy-2-{[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl}-1H-benz-imidazol.
- (+)-5-Methoxy-2- $\{[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl}-1H-benz-imidazol,$

.

(-)-5-Methoxy-2-{[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl}-1H-benz-imidazol,

(+)-2-{[3-Methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-2-pyridinyl]methyl}sulfinyl-1H-benz-imidazol und

 $(-)-2-\{[3-Methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-2-pyridinyl]methyl\}sulfinyl-1H-benz-imidazol,$

und ihren Salzen mit Basen.

3. Verfahren zur Herstellung von konfigurativ einheitlichen, optisch reinen Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihren Salzen, dadurch gekennzeichnet, daß man Racemate von Verbindungen der Formel I, worin R1, R2, R3, R4, R5 und R6 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, oder ihre Salze mit Basen, mit konfigurativ einheitlichen, chiralen Verbindungen der Formel II,

worin Rchi einen konfigurativ einheitlichen, chiralen Rest und X eine Abgangsgruppe darstellt, umsetzt, das erhaltene Isomeren- bzw. Diastereomerengemisch III,

worin R1, R2, R3, R4, R5 und R6 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben und Rchi einen konfigurativ einheitlichen, chiralen Rest darstellt, trennt und aus den optisch reinen Diastereomeren die konfigurativ einheitlichen, optisch reinen Verbindungen I durch Solvolyse in stark saurem Medium freisetzt und gewünschtenfalls anschließend in die Salze mit Basen überführt.

- 4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus
- (+)-5-Difluormethoxy-2- $\{[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)methyl]$ sulfinyl $\}$ -1H-benz-imidazol,
- (-)-5-Difluormethoxy-2-{[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl}-1H-benzimidazol,
- (+)-5-Methoxy-2-{[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl}-1H-benz-imidazol,
- (-)-5-Methoxy-2- $\{[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]$ sulfinyl $\}$ -1H-benz-imidazol,
- $(+)-2-\{[3-Methy]-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-2-pyridiny]$ methyl $\}$ sulfinyl-1H-benzimidazol und
- $(-)-2-\{[3-Methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-2-pyridinyl]methyl\}$ sulfinyl-1H-benz-imidazol,

oder ihr Salz mit Basen herstellt.

5. Zwischenprodukte der Formel III.

worin R1, R2, R3, R4, R5 und R6 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben und Rchi einen konfigurativ einheitlichen, chiralen Rest darstellt.

6. Zwischenprodukte nach Anspruch 5, worin Rchi einen Fenchyloxymethylrest darstellt.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/EP91/02096

		OF SUBJECT MATTER (if several classification			
		onal Patent Classification (IPC) or to both Nation			
Int.		CO7D 401/12, CO7B 57/	00		
II. FIELDS	SEARCH	Minimum Documenta	tion Searched 7		
Classification	n System		assification Symbols		
Int.	Int.Cl.5 CO7D				
	· · · · · ·	Documentation Searched other the to the Extent that such Documents a	n Minimum Documentation re Included in the Fields Searched •		
III. DOCU		ONSIDERED TO BE RELEVANT		I D. L A Soloim No. 13	
Category *	Citat	ion of Document, 11 with Indication, where appro	priate, of the relevant passages 12	Relevant to Claim No. 13	
Х	ANA	ALYTICAL BIOCHEMISTRY, Vol. Allenmark et al:"Direct O a Series of Pharmacologic Sulfoxides by High-Perfor Chromotography", see page	ptical Resolution of ally Active Racemic mance Liquid Affinity	1-2	
Α	US	, A, 4686230 (RAINER ET AL) see column 2 and example	A, 4686230 (RAINER ET AL) 11 August 1987, see column 2 and example 8		
Х	AC.	TA CHEMICA SCANDINAVICA, Vo Brändström et al:"Chemica Omeprazole and Omeprazole Reaction of N-alkylated D Omepraxole Analogues with pages 587-594; see pages	l Reactions of Analogues. V. The erivatives of 2-Mercaptoethanol",	5	
А	US		A, 4873337 (SIH ET AL) 10 October 1989, see example 27 and claim 3		
:					
"A" do "E" ea fill "L" do wit co "O" do ot	cument def onsidered to riler docum ing date ocument wh hich is cite tation or otl ocument ref her means	ining the general state of the art which is not be of particular relevance ent but published on or after the international lich may throw doubts on priority claim(s) or to establish the publication date of another ner special reason (as specified) erring to an oral disclosure, use, exhibition or blished prior to the international filing date but priority date claimed	"T" later document published after or priority date and not in conficited to understand the princip invention "X" document of particular relevar cannot be considered novel or involve an inventive step "Y" document of particular relevar cannot be considered to involve document is combined with on ments, such combination being in the art. "&" document member of the same	ict with the application the le or theory underlying the ce; the claimed invention reannet be considered to nee; the claimed invention an inventive step when the or more other such docu-obvious to a person skilled	
111	TIFICATI		Data of Shalling of this intermedianal S	perch Report	
		completion of the international Search y 1992 (05.02.92)	Date of Mailing of this international S 17 March 1992 (17.03		
Internation	onal Search	ing Authority	Signature of Authorized Officer		
Euro	pean P	atent Office			

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.PCT/EP 91/02096

SA

52741

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 30/11/91 The European Patent office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

ci	Patent document ted in search report	earch report date		Patent family member(s)		
US-A-	4686230			AU-D- 5198886 EP-A- 0201575 JP-T- 62500664 WO-A- 86/02646		
US-A-	4873337	10/10/89	AU-B- AU-D- EP-A-	568441 4669085 0176308	24/12/87 10/04/86 02/04/86	
		•				
				. *		
_						
	·		·	·		
				· .		

For more details about this annex : see Official Journal of the European patent Office, No. 12/82

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 91/02096

			and Klassifikationssymbolen sind alle anzugebei	n) ⁶
I. KLA	SSIFIKATION	DES ANMELDUNGSGENSTANDS (del menre len Patentklassifikation (IPC) oder nach der nat	ren Klassifikationssymbolen sind alle anzugebei Jonalan Klasssifikation und der IPC	
Nach de Int.CI5	c 07 D	401/12, C 07 B 57/00		
II. REC	HERCHIERTE	SACHGEBIETE Recherchierter Minde	ata-Mestage 7	
			stifikationssymbole	
	ationssystem		311101101101101	
InLCI.5		C 07D		
		Recherchierte nicht zum N unter	lindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, so r die recherchierten Sachgebiete fallen ⁸	
III. EIN:	SCHLÄGIGE '	VERÖFFENTLICHUNGEN ⁹	12	Betr. Anspruch Nr. ¹³
Art "	Kennzeichn	ung der Veröffentlichung ¹¹ ,sowelt erforderlich u	inter Angabe der maßgeblichen Teile'*	BEU. ANSPIUCH NI.
Х	ANALYT A1 a	ICAL BIOCHEMISTRY, Band. 13 lenmark et al: "Direct Opt Series of Pharmacologically lifoxides by High-Performand romotography", siehe Seite	36, 1984 S. ical Resolution of y Active Racemic ce Liquid Affinity	1-2
į	1			
A	US, A,	4686230 (RAINER ET AL) 11 ehe Spalte 20 und Beispiel	August 1987, 8	1-2
х	By Or Re	CHEMICA SCANDINAVICA, Band. Fandström et al: "Chemical Interpretation of Meprazole Analogues with 2-paiten 587-594. Siehe Seiten	Reactions of alogues. V. The vatives of Mercaptoethanol",	5
		10		
"A" V "E" \$ ti	eröffentlichun efiniert, aber literes Dokumi lonaten Anmel feröffentlichun welfelhaft ers entlichungsda	orien von angegebenen Veröffentlichungen ¹⁰ : g, die den allgemeinen Stand der Technik nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist ent, das jedoch erst am oder nach dem interna- dedatum veröffentlicht worden ist g, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch cheinen zu lassen, oder durch die das Veröf- tum einer anderen im Recherchenbericht ge- entlichung belegt werden soll oder die aus ein-	"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutu te Erfindung kann nicht als neu oder auf (keit beruhend betrachtet werden	t, sondern nur zum egenden Prinzips ngegeben ist ng, die beanspruch- erfinderischer Tätig-
0 V	em anderen be	sonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) ig, die sich auf eine mündliche Offenbarung, g, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen	ruhend betrachtet werden, wenn die Verü- einer oder mehreren anderen Veröffentlic gerie in Verhindung gebracht wird und die	cner rangken be- Kentlichung mit hungen dieser Kate-
"P" t		ng, die vor dem internationalen Anmeldeda- dem beanspruchten Prioritätsdatum verölfent- t	einen Fachmann nahellegend ist "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben	Patentfamilie ist
IV. B	ESCHEINIGU	IG	Absendedatum des internationalen Recherchen	perichts
l l	des Abschlus Februar	ses der internationalen Recherche 1992		
		erchenbehörde	Unterschrift des bevollprechtigten Bediensteten Natalie Weinbe	rg
1	E	uropäisches Patentamt	() Value	

Ker	GE VERÖFFENTLICHUNGEN nazeichnung der Veröffentlichung, s	(Fortsetzung von E soweit erforderlich un	iter Angabe der	maßgeblichen Teile	Betr. Anspruch Nr.
US,	A, 4873337 (SIH ET Siehe Beispiel 27 u	AL) 10 Oktob and Anspruch	er 1989, 3		5
	·				
	. •			,	
					·
	P.				
	•			•	
		•	•		
				·	·
			•.		
				·	
		-			
		•			
		·			
				•	

ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR. PCT/EP 91/02096

52741 SA

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenaanten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.
Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 30/11/91 Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

im Recherchenbericht angeführtes Patentaskument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
JS-A- 4686230	11/08/87	EP-A- 0201575 2 JP-T- 62500664 1		15/05/86 20/11/86 19/03/87 09/05/86
JS-A- 4873337	10/10/89	AU-B- AU-D- EP-A-	568441 4669085 0176308	24/12/87 10/04/86 02/04/86

1

This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning Operations and is not part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

BLACK BORDERS
☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
☐ FADED TEXT OR DRAWING
☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
OTHER:

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.